

Metforminbruk i svangerskapet



Mona Khan

Prosjektoppgave i grunnstudiet Medisin ved Universitetet
i Oslo.

**Veileder: Professor dr. Med
Kristian F. Hanssen**

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Abstract.....	3
Diabetes hos gravide kvinner	4
Diabetes mellitus type II.....	4
Svangerskapsdiabetes.....	5
Nye undersøkelser	6
Risikofaktorer for svangerskapsdiabetes	7
Hyperglykemis innflytelse på svangerskapet	10
Behandling av hyperglykemi i svangerskapet	13
Bruk av metformin i svangerskapet.....	15
Diskusjon og uløste spørsmål.....	18
Konklusjon	20
Litteraturliste.....	21

Forord

I løpet av hele oppgaveskrivingsprosessen er det flere personer som har hjulpet og støttet meg. Først og fremst vil jeg takke veilederen min Kristian F. Hanssen som har delt sin store kunnskap med meg. Han har motivert meg under hele prosessen og hjulpet meg å finne artikler og kunnskap i forhold til oppgaven. Jeg vil takke familien min og mine venner som har støttet meg under skriveprosessen. Tusen takk alle sammen!

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus type II and gestational diabetes have increased in Norway. We will overview the possible causes of gestational diabetes and diabetes mellitus type II and the treatment for diabetes in pregnancy.

Metformin was introduced for treating pregnant women with hyperglycemia in some countries following a landmark paper in 2008. This medication created a discussion among the doctors, because metformin crosses the placenta and may affect the fetus, and later on the child. Insulin was earlier the only medication given to pregnant women, but that has changed. Therefore metformin treatment is discussed regarding safety in pregnant women. My assignment focus is on metformin's treatment in pregnancy and metformin's effect on the mother and the fetus (child). I will introduce what we know about metformin and gestational diabetes, and later discuss its safety and if we should use it to treat diabetes in pregnancy.

Diabetes hos gravide kvinner

I oppgaven vil jeg fokusere på diabetes type II og svangerskapsdiabetes.

Diabetes er en kronisk sykdom som skyldes helt eller delvis insulinmangel, og/eller insulinresistens. I svangerskapet finnes fire ulike typer diabetes:

1. Tidligere diagnostisert diabetes mellitus type I. Det skyldes en autoimmun prosess hvor betacellene i pancreas destrueres.
2. Tidligere diagnostisert diabetes mellitus type II. Patogenesen; enten virker ikke insulinet tilstrekkelig nok på cellene eller at det er utilstrekkelig produksjon av insulin fra betacellene.
3. Svangerskapsdiabetes. Oppdages under graviditeten og normaliseres etter graviditet. Det er økt sannsynlighet for å få diabetes mellitus type II senere i livet.
4. Diabetes type I eller II som oppdages i graviditeten.

(9, 2)

Diabetes mellitus type II

Diabetes mellitus type II kan enten være diagnostisert før eller under graviditeten. Sykdommen er forbundet med overvekt, høyt blodtrykk og lipidforstyrrelser (metabolsk syndrom). Sykdommen er hyppigere i andre etniske grupper enn europeiske, særlig økt forekomst blant sørøst-asiater. Sykdommen øker i nesten alle land på grunn av økende overvekt, særlig blant yngre mennesker.

Dersom diabetes type II blir oppdaget i svangerskapet må det tas ulike kontroller av pasienten. På grunn av graviditeten vil de normale fysiologiske endringene påvirke sykdommen i seg selv. Den økende konsentrasjonen av østrogen, progesteron, humant placentalt laktogen (hPL) og kortisol i graviditeten vil medføre økende insulinresistens, som er et normalt fysiologisk fenomen i graviditeten. Den gravide vil også i denne perioden av livet lettere få glukosuri, siden de har en senket nyreterskel.

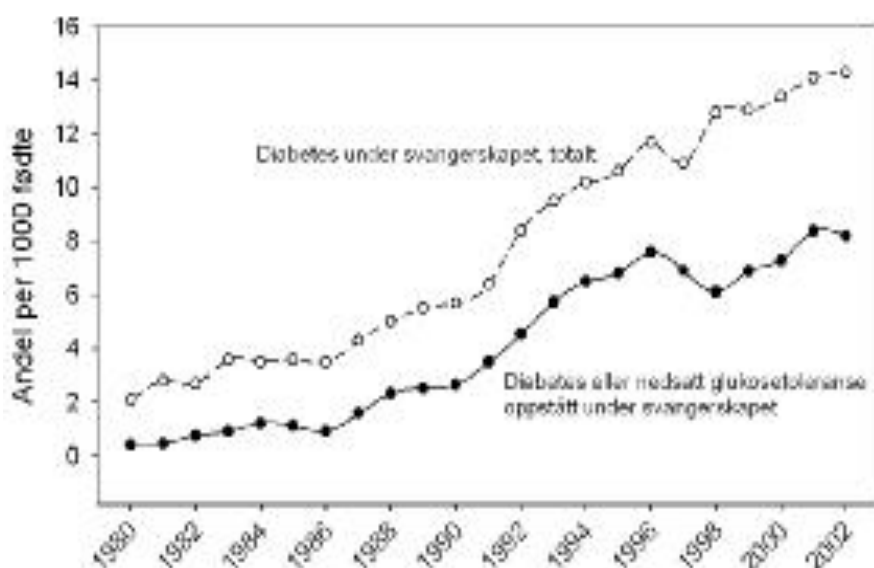
Ved første svangerskapskontroll er det nødvendig å undersøke HbA1c som et uttrykk for gjennomsnittlig blodsukker, siden høy konsentrasjon er forbundet med økt risiko for alvorlige misdannelser hos barnet. Målet for HbA1c er under 7 % før graviditeten. Kvinnen må forsøke så godt hun kan å holde et stabilt lavt blodsukker selv før konsepsjon. Det anbefales hos kvinner med diagnostisert diabetes type II at graviditeten planlegges, slik at man kan prøve allerede før konsepsjon å holde et stabilt og kontrollert blodsukker som kan unngå komplikasjoner og misdannelser hos babyen. Diabetes hos gravide forbindes med økt risiko for polyhydramnion, preklampsi og intrauterin fosterdød. For de som er uvitende om at de har diabetes type II, blir det viktig at de blir grundig undersøkt med hensyn til øyebunn og nyrefunksjon (senkomplikasjoner). Dette skal uansett utføres hos diabetikere før konsepsjon.

Svangerskapsdiabetes

«Ved svangerskapsdiabetes forstås en forstyrrelse i glukoseomsetningen i diabetogen retning som i første gang påvises under graviditeten, vanligvis i siste halvdel, når insulinresistensen er mest uttalt, og som normaliseres etter fødselen» (2)

Svangerskapsdiabetes har blitt et økende problem de siste 30 årene. Ifølge folkehelseinstituttet har hver 13. av 1000 gravide svangerskapsdiabetes. Under ser vi en kurve fra folkehelseinstituttet hvor de beskriver økningen av svangerskapsdiabetes over årene. Den øverste kurven beskriver kvinner som har diabetes under svangerskapet (totalt) versus den nederste kurven som viser kvinner som har fått påvist svangerskapsdiabetes. Men FHI-nettsiden har feil prevalens på antall kvinner med svangerskapsdiabetes. Deres nettside er under oppdatering. (1)

Andel fødte der mor har diabetes under svangerskapet, 1980-2002



Figur 1 - Figuren er tatt fra referanse 1.

Etter retningslinjene til WHO diagnostiseres svangerskapsdiabetes etter peroral glukosebelastningstest hvor fasteverdi er over 7,0 mmol/l eller totimers P-glukoseverdi er over 7,8 mmol/l. Dersom det er nedsatt glukosetoleranse (glukosebelastningstest) betyr det således at den gravide har svangerskapsdiabetes. Det foretas peroral glukosebelastningstest dersom det påvises glukosuri ved morgenurin, eller om man er født eller har genetisk opprinnelse utenfor Europa der det er økt forekomst av diabetes, eller hvis man har økt risiko for å få svangerskapsdiabetes. I første trimester er målet for HbA1c under 7 %, og senere i svangerskapet er den under 5,8 %. (3)

Nye undersøkelser

HAPO-undersøkelsen (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) er utført i Australia. Undersøkelsen tok for seg glukoseintoleranse hos mor som var under diagnostiske kriterier for diabetes mellitus og hvilke utfall det ga hos barnet. Etter HAPO-studiet har det blitt en diskusjon om de diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes er holdbare eller om man burde endre på dem. Ved dette studiet oppdaget man at hyperglykemi som var lavere enn WHO kriterier likevel ga uheldig svangerskapsutfall. Man fant en sterk assosiasjon mellom fastende glukose, glukosebelastningstest med målinger foretatt etter en time og to timer og fødselsvekt over 90 %-persentilen og navlesnorblodserum C-peptid over 90 %-persentilen. Det var ikke like stor sammenheng mellom glukosenivået, keisersnitt og klinisk neonatal hypoglykemi. Derimot fant man en sammenheng mellom økende blodglukosenivå og prematur fødsel, skulderdystosi eller fødselstraume, hyperbilirubinemi, preeklampsi og intensiv neonatal behandling. En fant en økende sammenheng mellom de utfallene nevnt ovenfor og fastende blodglukose, i tillegg glukosebelastningstest hvor man tok blodglukoseverdier tatt en og to timer postprandialt. Dette åpner en diskusjon om man burde senke diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes, siden blodglukoseverdier under dette kan påføre skadelige belastninger hos barnet. Hvis man når frem til disse kvinnene det gjelder, kan man unngå problemer for barnet i etterkant. (16)

Etter HAPO-studiet har en ny gruppe IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) laget strengere diagnostiske kriterier. Studiet av Anne Jenum et. al brukte de modifiserte IADPSG kriterier og de vanlige WHO's kriterier. IADPSG's modifiserte kriterier gikk ut på;

- Enten fastende blodglukose over eller lik 5,1 mmol/l
- Eller postprandial blodglukose over eller lik 8,5 mmol/l

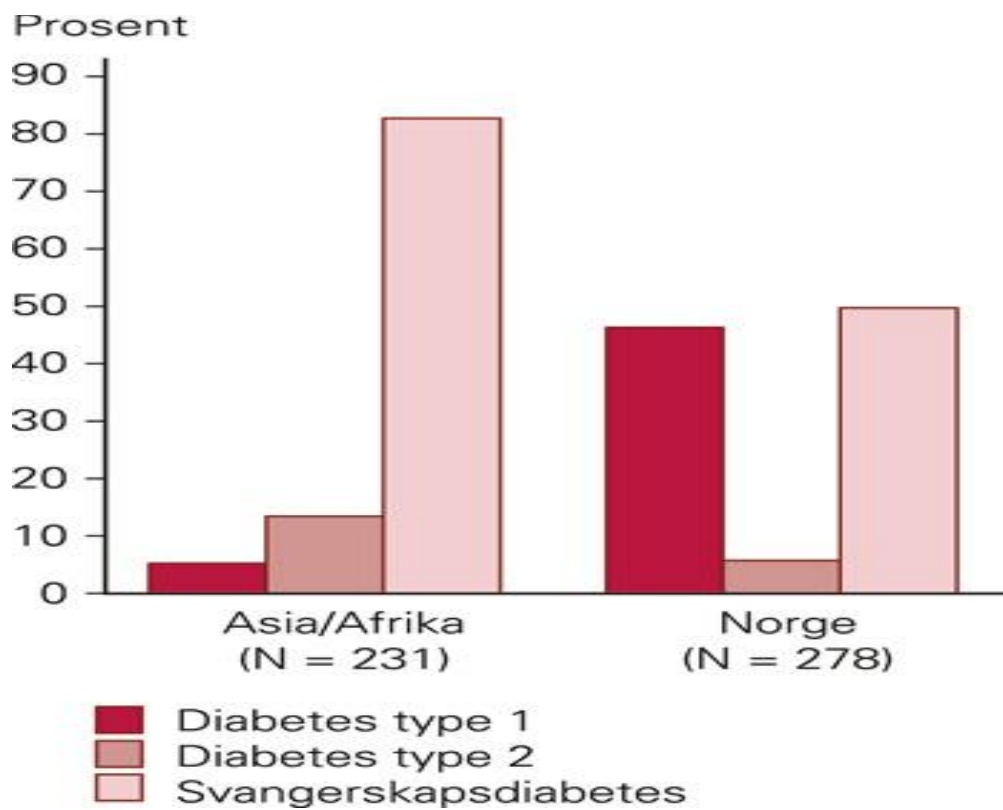
Studiet viste at det ville vært flere som ville bli diagnostisert med svangerskapsdiabetes hvis man brukte IADPSG's kriterier. Dersom det kun ble brukt WHO's kriterier ville 13,0 % bli diagnostisert med svangerskapsdiabetes, men hvis man brukte IADPSG kriterier ville derimot 31,5 % bli det. Hvis man så på minoritetsgruppene ga det signifikant forskjell på prevalensen for svangerskapsdiabetes. Dersom man sammenliknet de diagnostiske kriteriene ville svangerskapsdiabetes økt med 2,8 ganger for folk Sør-Asia og 2,2 ganger for folk fra Vest-Europa og Midtøsten. (17)

Risikofaktorer for svangerskapsdiabetes

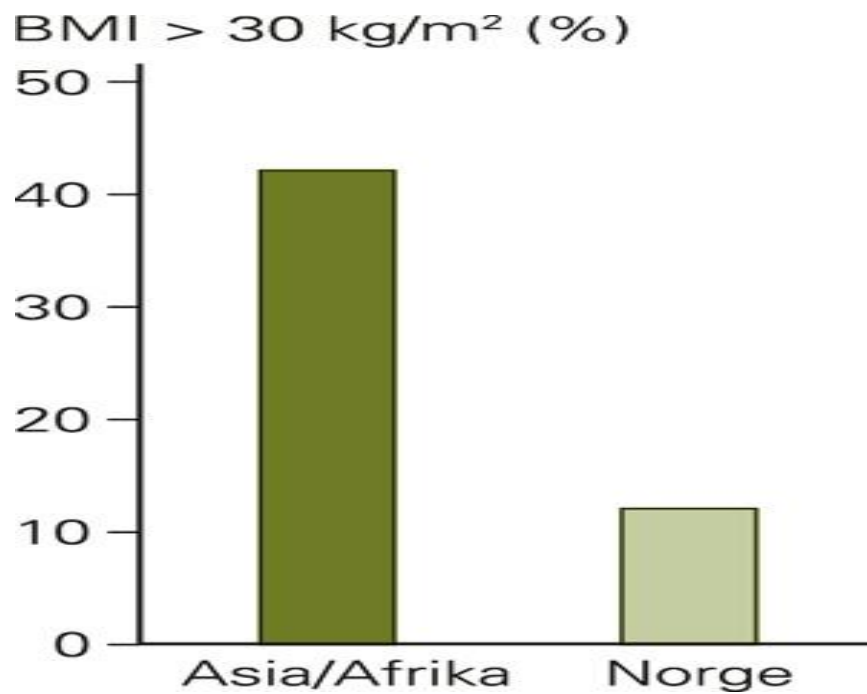
Flere faktorer kan øke risikoen for diabetes mellitus under graviditeten. Blant annet alder over 38 år, tidligere svangerskapsdiabetes, arvelige forhold som peker i den retningen eller overvekt. Disse risikofaktorene er blant annet noen av indikasjonene for å ta en peroral glukosebelastningstest på gravide i tillegg. (3)

Livsstilen blant befolkningen i verden har vært i en endring som øker hyppigheten av diabetes mellitus. Overvekt er et problem kombinert med lite fysisk aktivitet. Energiforbruket er mindre enn energiinntaket, som bidrar til overvekt. Lett tilgang på kaloritett kost som sjokolade og potetgull øker risikoen (5, 6). Overvekt og fedme er et økende problem også blant kvinner i fertil alder i Norge. Vi ser at prevalensen av det har økt i den siste generasjonen (26, 27).

Det er økt forekomst av svangerskapsdiabetes blant kvinner fra Sør-Asia. I Norge var det syv ganger hyppigere forekomst av svangerskapsdiabetes blant kvinner med opprinnelse fra Sør-Asia og Nord-Afrika (37). Man ser hyppigere fedme (BMI over 30 kg/m²) hos dem ved diabetes mellitus enn ellers. Teorien er at høy BMI slår hardere ut på mennesker fra «den tredje verden». Et studie gjort i Oslo av Anne Jenum et al. viste også at kvinner fra Sør-Asia er mer utsatt for å få svangerskapsdiabetes. Etnisitet og BMI før graviditet spiller en stor rolle for risikoen for svangerskapsdiabetes. I perioden 1993-98 ble det via et studie tatt målinger ved første graviditetskontroll på sykehuset. Figuren får frem forskjellen mellom etniske norske kvinner og kvinner med utenlandsk bakgrunn. (4, 5, 17)



Figur 2 - Figuren er tatt fra referanse 4.



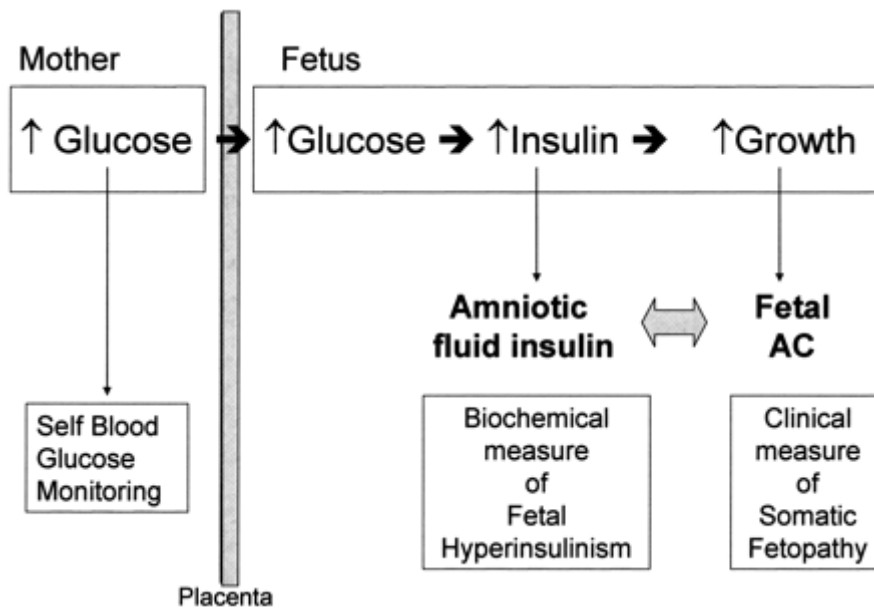
Figur 3 - Figuren er tatt fra referanse 4.

Figur 3 er fra samme studiet som foregikk på Aker sykehus, svangerskapspoliklinikken. Her fremstiller figuren overvekt blant kvinner med manifest diabetes. (4)

Kvinner med PCOS (polycystisk ovariesyndrom) er mer utsatt for å ha insulinresistens og høyere insulinverdier generelt sett enn andre kvinner (23, 24, 25). Det er påvist at PCOS er 5-7 % blant kaukasiske kvinner i fertil alder (23). I et studie som ble gjort blant nordiske kvinner som hadde svangerskapsdiabetes, hadde omtrent 41-44 % PCO. Et annet studie fra Storbritannia viste at kvinner med ulik utenlandsk opprinnelse som hadde svangerskapsdiabetes ved en tidligere graviditet, var det 52 % som hadde PCO. Dermed er det en høyere sannsynlighet for kvinner med PCOS/PCO å få svangerskapsdiabetes. Hos dem kan det være vanskeligere å diagnostisere svangerskapsdiabetes, da det ikke er et godt nok samsvar mellom fastende glukoseverdier og glukosebelastningstesten. Det er ikke alltid lett å fange opp disse kun ved å ta en fastende glukoseprøve, derfor må terskelen være lavere for å ta en peroral glukosebelastningstest. (8)

Hyperglykemis innflytelse på svangerskapet

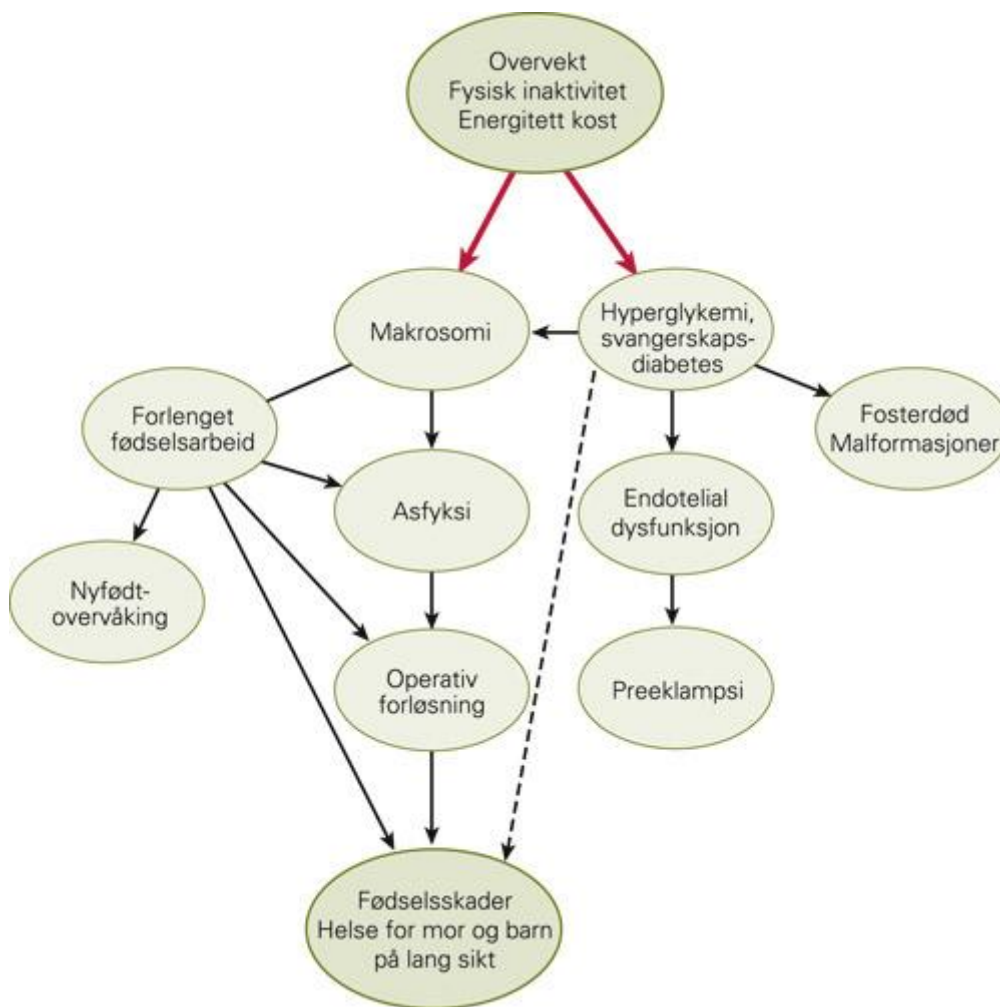
Jørgen Pedersens hypotese fra 1950-tallet går ut på hvorledes hyperglykemi hos mor endrer fysiologien hos fosteret. Glukose går over placenta til barnet. Det gir hypertrofi av de langerhanske øyer og hypersekresjon av insulin hos barnet. (11) Fig.4



Figur 4 - Figuren tatt fra referanse 10.

Hyperglykemi kan gi transgenerasjonelle effekter. Det er en sannsynlighet at miljøet fosteret lever i, har konsekvenser for barnet senere i livet uavhengig av hereditet/genetiske faktorer. Således har barn av diabetiske mødre større risiko for å få diabetes, sammenliknet med resten. (7)

Diabetes og overvekt hos den gravide er forbundet med komplikasjoner for både mor og barn. Risikoen er økt for langvarige fødsler, makrosomi, fastsittende skuldre, postpartumblødninger og forløsning med keisersnitt. Svangerskapsdiabetes gir økt prevalensen for å få premature barn, sammenliknet med kvinner som ikke har svangerskapsdiabetes. Nyfødtpperioden kan være en kritisk periode for barnet hvor det blir utsatt for asfyksi, skade på plexus brachialis, hypoglykemi og hyperbilirubinemi. Slike komplikasjoner vil forlenge oppholdet barnet må tilbringe på sykehuset (nyfødtenheten) og er således mer ressursbruk for helsevesenet. Makrosome barn er veldig sårbare. Makrosomi er en økning av subkutan fettavleiring og væskeretensjon. Makrosome barn er mer utsatt for å få respirasjonsproblemer, hypoglykemi og intrakranielle blødninger. Hos mor kan makrosomi hos barnet gi fare for perineale skader. Det kan gi problemer for vannlating og avføring samt seksualfunksjonen i etterkant. (2, 5, 7)



Figur 5 - Figuren er tatt fra referanse 6.

Figur 5 viser hvordan overvekt, høyt blodsukkerverdier og fysisk inaktivitet kan påvirke svangerskapet, altså på barnet og hos mor selv. Det er et komplisert samspill hvor flere faktorer spiller inn på hverandre. (6)

Dårlig regulert diabetes og høye blodsukkerverdier hos mor påvirker fosterets betaceller i pankreas som stimuleres og øker insulinproduksjonen. Det gir hyperglykemi hos fosteret og sannsynlighet for fettakkumulering hos barnet. Og når barnet blir født er det fare for at han/hun får hypoglykemi grunnet overproduksjon av insulin fra fosterlivet av. Det vil igjen øke sykehusoppholdet og sykehusressurser. (2, 5)

I StorK-studien ble det funnet at gravide som var lite aktive før svangerskapet, hadde en økt risiko for å få store barn (altså over 4500 g) uavhengig av blodsukkernivået og BMI. Studien konkluderte med at overvekt gir flere svangerskapskomplikasjoner uavhengig av andre risikofaktorer. (6)

Behandling av hyperglykemi i svangerskapet

Behandlingsformene under er kun tatt for seg slik det er i Norge per dags dato.

Fordi blodsukkeret ligger lavere i svangerskapet enn utenfor svangerskapet (mellom 4 - 8 mmol/l) blir målene for blodsukkerregulering i svangerskapet stramme, nemlig mellom 3,5 - 7,5 mmol/l hele døgnet. Dette gjelder uavhengig av hvilken type diabetes det dreier seg om. I 2. og 3. trimester prøves å oppnå HbA1c under 6 %.

Kostomlegging er det første som forsøkes ved svangerskapsdiabetes. Matinntaket deles i hyppige og små måltider. Vanligvis er seks måltider man tenker på; frokost, formiddagsmat, middag, ettermiddagsmat, aftens og kveldsmat. Det er 3 - 4 hovedmåltider og 0 - 3 mellommåltider. Hovedmålet med disse hyppige måltidene er for å holde et stabilt blodsukker gjennom døgnet, samt at lipidverdien postprandialt blir gunstigere. Kvinnen burde selv måle blodsukkeret sitt både før og to timer etter måltid. Det blir altså målinger bortimot 2 - 6 ganger per dag.

Ved diabetes type II prøver man å spise karbohydrater med lavglykemisk indeks. Det anbefales å spise fiberrike (karbohydrater) matvarer som grønnsaker, frukt, fullkornsprodukter og belgvekster. Fettinntaket skal helst komme fra umettede fettvarer, siden det reduserer totalkolesterolet og LDL-kolesterolet. Umettet fett fås fra nøtter, frø, avokado, flytende og myk margarin, og matoljer som raps-, soya- og olivenolje. Den gravide bør unngå å spise matvarer med mye mettet eller transfett, for det vil øke LDL- og totalkolesterolet. Mettet fett finnes i kjøtt og meieriprodukter som leverpostei, pølser, farser, fløte, ost og rømme. Transfett finnes i bakevarer, kjeks, frityrstekt mat og gatekjøkkenmat/fast-food.

I stedet for sukker i maten kan det brukes søtningsmidler som ikke vil påvirke blodsukkeret eller gi energi. Sukralose, aspartam, acesulfam K og sukkeralkoholer som sorbitol og xylitol er de kunstige søtningsmidlene som kan brukes. Det som kan påvirke blodsukkernivået i noen grad er sukkeralkoholene. Men det er usikkert om gravide kan benytte seg av det tilbudet eller ikke. (2, 3)

Kvinner kan selv velge om de ønsker metformin eller insulinbehandling ved svangerskapsdiabetes. Metforminbehandlingen startes hos kvinner som har blodglukose over 7,5 mmol/l to timer postprandialt ved to uavhengige målinger i løpet av en uke. Dersom det fortsatt måles blodglukose over 7,5 mmol/l to timer postprandialt ved to uavhengige målinger i løpet av en uke, vil det startes med insulinbehandling i tillegg. Metformin økes over 1-3 uker avhengig av blodglukoseverdien, men maksdosen er 2 gram daglig. Dersom insulin blir lagt

til, startes det med NPH (middels langtidsvirkende insulin) om kvelden og beholder metformindosen på dagstid. Hvis man ikke oppnår verdier som er akseptable vil det legges til hurtigvirkende insulin på morgen etter glukosebelastningstest. Medikamentell behandling skal seponeres etter forløsning, og pasienten skal ta glukosebelastningstest etter tre måneder. (22)

Kvinner med diabetes mellitus type II velger om de ønsker å beholde metforminbehandling eller ønsker å bytte til insulin, men de må bli godt informert om begge behandlingsformene. Det er ikke store forskjeller mellom behandlingene av svangerskapsdiabetes og diabetes type II. Metformin økes til maksdose på 2 gram daglig over en periode på 1-3 uker, men det kommer an på hvor høy blodsukker verdien er. Dersom blodsukker verdien er over 7,5 mmol/l etter 1 ½ time postprandialt ved to uavhengige målinger i løpet av uke, vil det startes opp med insulinbehandling i tillegg. NPH kan legges til på kvelden og beholder metformindosen på dagen. Hvis blodsukkeret fortsatt er høyt legges til en insulindose på morgen. Hurtigvirkende insulindose kan legges til hvis blodsukker verdier 1 ½ time postprandialt er over 7,5 mmol/l ved to uavhengige målinger i løpet av en uke. Kvinnen går tilbake til vanlig behandling etter forløsning. (15)

Bruk av metformin i svangerskapet

Tidligere var insulin det eneste legemiddelet som ble benyttet under svangerskapet. Insulin blir ikke transportert over placenta, metformin derimot blir det og antakeligvis hovedårsakene for at man ikke har valgt å bruke det tidligere. Sør-Afrika er det eneste landet som har rapportert at de har brukt metformin som behandling av svangerskapsdiabetes og diabetes type II siden slutten av 1970-tallet. Den perinatale dødeligheten er økt hos denne gruppen, men uansett er den mindre enn at de gikk ubehandlet eller var behandlet med insulin under svangerskapet. (13, 14)

Metformin øker insulinsensitiviteten ved å aktivere cAMP-kinase (fett- og glukosemetabolisme) som vil inhibere levercellenes glukoseproduksjon. I tillegg forbedres perifer glukoseopptaket ved bedre insulin bundet til insulinreseptorene, redusert opptak av glukose fra gastrointestinaltraktus og fettsyreoksidasjon økes. Legemidlet kan påvirke fosterets fysiologi. Det er ikke påvist vektøkning eller hypoglykemi ved metformin. Derimot er det påvist vektøkning og hypoglykemi ved bruk av insulin. (21, 28, 29)

Farmakokinetikken endres i svangerskapet og det vil også opptaket av metformin under svangerskapet. Det er mulig at blodgjennomstrømningen i nyrene forandres i graviditeten som oppregulerer tubulær sekresjon av metformin. Undersøkelsen til Eyal et al viste at nyrefiltrasjonen økte midt i og sent i graviditeten sammenliknet med postpartum. Polymorfisme i OCT-transportørene (Organic Cation transporter) kan endre metformins absorpsjon og volumdistribusjon, ved at aktiviteten til disse endres. Samlet vil de fysiologiske forandringene i graviditeten og aktiviteten til OCT-transportøren muligens gi økt nyrefiltrasjon i graviditeten. (19)

Barn blir i liten grad eksponert for metformin ved amming. Undersøkelsen av Eyal et al fremla at eksponeringen er liten ved amming. Det regnes at det daglig inntaket av metformin gjennom morsmelken er 0,13 – 0,28 mg. Dersom utgangspunktet ble tatt i morens vektjusterte dose, ville barnets relative dose under 0,5 %. (19)

Det er gjort et studie som akkurat tar for seg metforminbruk under svangerskapet versus insulin, og senere også en oppfølging av barna etter to år. Jeg vil begynne med å ta for meg sammenlikningen av metformin versus insulinbehandlingen og deretter ta for meg oppfølgingen deres etter to år. Jeg vil altså legge vekt på den vanlige og sikre behandlingen (insulin) og det nye middelet for gravide, altså metformin.

MiG-studiet, Metformin in Gestational Diabetes i Australia, hadde strenge inklusjonskriterier som gikk ut på at den gravide skulle være mellom 18 og 45 år, kun hadde et foster mellom 20 og 33 svangerskapsuke, har prøvd ut kost- og livsstilsveiledning før man står ovenfor vanlig kriterier for insulinbehandling, har fått diagnosen svangerskapsdiabetes etter diagnosekriteriene Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), har mer enn et mål av fastende kapillært blodverdi over 5,4 mmol/L og to timer postprandialt over 6,7 mmol/L. De gravide ble randomisert til enten metformin- eller insulinbehandling. Hvis man ikke klarte å nå målet til blodsukker verdien, så la man til insulin i tillegg til metformin. Samt ble metforminbehandlingen stoppet hos de som fikk bivirkninger i form av dårlig nyre- og/ eller leverfunksjon, eller sepsis hos den gravide, eller gastrointestinale bivirkninger eller dårlig vekst hos fosteret. Totalt var det 751 kvinner, hvorav 363 fikk metformin og 46,3 % i metformingruppen måtte i tillegg ha insulinbehandling. Det studiet la vekt på var neonatal hypoglykemi, behov for fototerapi, respiratorisk distress syndrom, fødselstraume, Apgar-score mindre enn 7 etter fem minutter eller prematuritet. (13)

Det fremgikk av studiet at det ikke var store forskjeller mellom metformin eller insuliningruppen når det gjaldt neonatal komplikasjoner. I metformingruppen var det 32 % og i insuliningruppen var det 32,2 %. Det var færre tilfeller av hypoglykemi hos barnet etter fødsel hos metformingruppen enn hos insuliningruppen. Likeså ble det observert at fødsel før 37 svangerskapsuke var vanligere ved metforminbehandling i forhold til insulinbehandling. En annen ting som ble oppdaget var at hos de som fikk for tidlig fødte barn var mest sannsynlig grunnet spontant fødsel eller for tidlig rupturert membraner. Den gjennomsnittlige svangerskapsvarigheten var 38,3 uker i metformingruppen sammenliknet med 38,5 uker i insuliningruppen. (13)

Det var ikke funnet noen forskjeller mellom insulinkonsentrasjonen i navlesnoren uansett hvilke behandling pasientene fikk. Det var heller ikke forskjeller mellom kroppsmål tatt etter fødsel. (13)

Ved metforminbehandling under svangerskapet ble det lettere nådd målverdien for blodglukose, siden man fikk lavere verdier to timer postprandialt enn hvis de fikk insulin. To uker før termin fant man ingen forskjeller mellom glukosebelastningstester to timer postprandialt mellom gruppene. Kvinner som ble randomisert til metforminbehandling hadde lavere vektøkning og gikk raskere ned i vekt postpartum (6-8 uker postpartum) enn kvinner som ble randomisert til insulinbehandling. En annen fordel ved behandlingen var at de gravide som ble behandlet med metformin synes behandlingsformen var problemfri og 76,6 % ville valgt den igjen hvis det skulle være tilfelle. Insuliningruppen derimot synes behandlingsformen var den vanskeligste og kun 27,2 % ville valgt behandlingsformen igjen. Der man ikke klarte å nå blodglukoseverdier ble det supplert med insulin. Og disse kvinnene

hadde høyere glukoseverdi og BMI i utgangspunktet. Men tross dette hadde disse kvinnene mindre insulinbehov og mindre vektøkning enn hvis de bare brukte insulin. (13)

Under behandlingen var fastende glukose (kapillært) forbundet med neonatal komplikasjoner, postprandial glukose med preeklampsi og makrosomi. Det var lavest komplikasjonsrisiko hvis fastende blodglukose (kapillært) var under 4,9 mmol/l sammenliknet med 4,9 – 5,3 mmol/l eller høyere, og totimers postprandial glukose var mellom 5,9 – 6,4 mmol/l eller lavere. (18)

Ved oppfølgingsprogrammet etter to år ville man se om det var noen forskjeller i de to behandlingsgrupper som kunne være av betydning for barnet og dens utvikling. En teori som MiG-studiearbeiderne tenkte seg var at kanskje metformin kunne gi en bedre fettfordeling hos barnet ved og etter fødsel. Det vil si at barnet har mindre ektopisk fett og mer subcutant fett som er gunstigere samt at det var en bedret metabolsk vekst. For fettets lokalisasjon på kroppen har noe å si for insulinresistensen. Det subcutane fett er en fysiologisk fett-tilgang for kroppen og er i en homeostatisk regulering. Men der energiinntaket overskrider denne reguleringen, begynner fett å bli lagret visceralt. Dette gir utslipp av fettsyrer og inflammasjon av adipocytene. Det er dette som er assosiert med insulinresistens og motsatt av insulinsensitiv fedme. Den insulinsensitive fedmen er proporsjonal subcutan fettfordeling og lite visceralt fett. Tanken bak studiet var at de barna som var utsatt for metformin under svangerskapet ville ha en insulinsensitiv fettfordeling. (12)

Ved oppfølgingen ble det lagt vekt på fysisk undersøkelse og derav antropometriske målinger, nevrologisk utvikling og total DEXA. Det ble ikke sett noen forskjeller i graviditetsutfall eller neonatale komplikasjoner uansett hvilke behandling de fikk under graviditeten. Det eneste som kom ut av studiet var tre ting som skilte behandlingsformene;

1. Økt overarmsomkrets i metformingruppen
2. Større bicepshudfold i metformingruppen
3. Økt subskapular hudfold i metformingruppen

Barn som fikk metformin via placenta under svangerskapet hadde en bedre fettfordeling på kroppen enn de som fikk insulin, men total kroppsfett var ikke forskjellig. De hadde større subcutant fett, men det er usikkert om hvordan den videre utvikling blir. (13)

Diskusjon og uløste spørsmål

Metformin passerer placenta, men insulin derimot gjør ikke det. Av den grunn har kanskje insulin blitt ansett som den sikreste formen for medisinerer av kvinner med svangerskapsdiabetes. Selv om metformin har blitt prøvd ut i kohort-studier som MiG, er spørsmålet om det gjør medikasjonsformen trygg for behandling av gravide.

Det er tidligere gjort et studie av kvinner med PCOS og metforminbehandling under graviditet. I det studiet var det et oppfølgingsprogram av deres barn etter fylte 18 måneder. Der kom man frem til at barna hadde manglende motorisk og sosial utvikling i forhold til alderen sin. Men MiG-studiet konkluderte med at metformin er et trygt alternativ ved oppstart av medikasjon ved svangerskapsdiabetes. Dette er før MiG hadde foretatt et oppfølgingsprogram av barna. (13)

Det ble funnet lavest risiko hvis fastende blodglukose (kapillært) var under 4,9 mmol/l og totimers postprandial blodsukker 5,9 – 6,4 mmol/l eller lavere. Det er lavere enn det som følger av WHO's retningslinjer for svangerskapsdiabetes. Både denne studien og HAPO-studien fant liknende resultater. Resultater som dette får oss til å tenke er om det er et grunnlag for å endre de diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes, slik at man kan fange de som har risikofaktorer for å få det også.

Spørsmålet er om det er for tidlig å si om metformin er trygt for gravide eller om man kan konkludere med rimelig trygghet at metformin som medikasjon er trygt for gravide. Kan det holde med oppfølging av barna og mor kun i to år? Burde en kanskje ha flere oppfølginger over flere år for å se om barnets utvikling motorisk, sosialt og kognitivt går som normalt?

Flere studier har blitt gjort med metformin som et av behandlingsalternativene, men det har gitt ulike resultater. I Sør-Afrika der behandlingformen er blant de tidligst rapporterte, er det ingen dokumentasjon på utfall av metformin. To meta-analyser hvor kvinner fikk enten metformin og/eller sulphonylurea, eller metformin alene, viste ingen økt risiko for neonatal dødelighet eller malformasjoner. I et annet studie i Sør-Afrika hvor metformin og sulphonylurea ble brukt, var det økt perinatal mortalitet ved sulphonylurea i kombinasjon med metformin enn metformin alene. Dette studiet ble gjort på kvinner med diabetes type II. På den andre siden har det vært andre studier hvor det har vært observert flere tilfeller av preeklamsi og perinatal mortalitet ved metforminbruk. Metaanalysen til Koren og Gilbert viste at det ikke er økt forekomst av svangerskapskomplikasjoner ved bruk av metformin. (30-36)

Oppfølgingsprogrammet til MiG åpner for diskusjon om hvordan barn som har blitt eksponert for metformin under svangerskapet vil utvikle seg. Er det mulig at disse barna vil ha en bedre fettfordeling, som vil virke «sunnere»? Vil de som voksne ha insulinsensitiv fettfordeling? Ved oppfølgingen av MiG hadde barna ved 2-årsalderen større biceps-, subscapularhudfold og større overarmsomkrets. Det hadde vært veldig spennende om man hadde tatt et oppfølgingsprogram for å se om hvordan fettfordelingen hadde vært i voksen alder. Hvis de får mer subcutant fett enn visceralt fett, virker det forebyggende for noen i befolkningen mot å få diabetes.

En så også forskjeller i vektøkningen blant gravide som fikk insulin eller metformin. Insulinbehandlingen viste at kvinner gikk mer opp i vekt enn ved metformin. Dette er gunstig for kvinnen etter forløsning, siden det gir lavere sannsynlighet for diabetes etter fødsel.

Metformin krever ingen opplæring i sammenlikning med insulin. Tidligere måtte kvinnene gjennom et opplæringsprogram for bruken og innsetting av insulin. Dette krever ressurser fra helsevesenets side og motivasjon fra kvinnens side. Metformin er enkelt å ta og krever ingen opplæring fra pasientens side. Under MiG-studiet var det flere som kunne tenke seg å ta metformin igjen hvis det skulle være tilfelle, sammenliknet med insulin. Det er en ypperlig mulighet hvis denne behandlingsformen er trygg, siden det gjør behandlingen mye enklere for pasienten. Dersom pasienten har dårlig nyre eller leverfunksjon kan hun ikke ta metformin, eller hvis gastrointestinale bivirkninger blir vanskelig for pasienten å takle.

Undersøkelsen til Eyal et al la frem at farmakokinetikken under svangerskapet endres og noe kan være på grunn av polymorfisme i OCT-genotypene. Vi vet enda ikke nok om dette. Det burde mer forskning til hvor ulike folkeslag inkluderes for oppklare dette.

Konklusjon

Metformin kan anses som trygt å bruke i svangerskapet, men det må mer forskning til i forhold til farmakokinetikken, barnets utvikling og revurdering av diagnostiske kriterier for svangerskapsdiabetes. Det er fortsatt ulike momenter ved metformin som er ukjent og som vi trenger å lære mer om. Med årene vil denne kunnskapen bedres. Det er også viktig at man ikke glemmer å legge vekt på forebyggende faktorer som kosthold og livsstil ved diabetes mellitus type II og svangerskapsdiabetes.

Litteraturliste

1. http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0::0:0&MainLeft_5648=5544:48302::1:5647:16::0:0 (Denne siden har tatt bort det jeg har brukt i oppgaven grunnet oppdatering.)
2. Maltau MJ og Øian P: Sykdom hos moren i svangerskapet. Og Nesheim B-I, Bergsjø P og Haug E: Svangerskapets fysiologi og endokrinologi. In: Bergsjø P, Maltau MJ, Molne K og Nesheim B-I (red.): Obstetikk og gynekologi. ISBN978-82-05-39911-2, Gyldendal Norsk Forlag AS 2010, 2.utgave, 1. opplag 2010, s. 83, 192 – 194.
3. Claudi P, Andersen S, Birkeland K et al: Diabetes – Forebygging, diagnostikk og behandling. IS – 1674, Nasjonale kliniske retningslinjer, Helsedirektoratet, vår 2009.
4. Holan S, Vangen S, Hanssen K, Stray-Pedersen B: Diabetes hos gravide født i Asia, Afrika og Norge. *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 11, 2008; 128: 1289-92
5. Chawla A, Amundsen LÅ, Hanssen KF, Iversen OP: Svangerskapsdiabetes hos kvinner fra Sør-Asia, *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 8, 2006; 126: 1041-3
6. Qvigstad E, Voldner N, Bollerslev J, Henriksen T: Diabetes i svangerskapet – forebygging over generasjoner. *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr.23, 2009; 129: 2494-6
7. Henriksen T: Ernæring, vekt og svangerskap. *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr 18, 2007; 127: 2399-401
8. Carlsen MS, Salvesen KÅ, Vanky E, Fougner KJ: Polycystisk ovariesyndrom og diabetes mellitus. *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 19, 2005; 125: 2619-21
9. http://no.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus
10. http://care.diabetesjournals.org/content/30/Supplement_2/S200.full
11. Catalano PM, Mouzon Hauguel-De S: Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 204 No. 6; 2011 June: 479-87
12. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al: Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care* Volume 34; 2011 October: 2279-84
13. Rowan JA, Hague WM, Gao W et al: Metformin versus Insulin for Treatment of Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 358 No. 19; 2008 May: 2003-15
14. Feig DS, Moses RG: Metformin Therapy During Pregnancy. *Diabetes Care* Volume 34; 2011 October: 2329-30
15. Kilhovd B: Kommende nye kliniske retningslinjer for metforminbehandling ved type 2 diabetes, mai 2011. (fått av Kristian F. Hanssen)
16. Metzger E, Lowe LP, Dyer AR et al: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome. *The New England Journal of Medicine* 358 No. 19; 2008 May: 1991-2002
17. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L et al: Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified Internatinal Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology* 166 No. 2; 2012 February: 317-24

18. Rowan JA, Gao W, Hague WM and McIntyre HD: Glycemia and Its Relationship to Outcomes in Metformin in Gestational Diabetes Trial. *Diabetes Care* Volume 33 No. 1; 2010 January: 9-16
19. Eyal S, Easterling TR, Carr D et al: Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* Volume 38 No. 5; 2010 May: 833-40
20. Jacobsen D, Kjeldsen SE, Ingvaldsen B et al: Endokrine sykdommer. In: Jacobsen D, Kjeldsen SE, Ingvaldsen B et al: Sykdomslære- Indremedisin, kirurgi og anestesi. ISBN - 13: 978-82-00-42441-3, Gyldendal Norsk Forlag AS 2001, 1. utgave 2001, 5. opplag 2006, s. 312
21. <http://en.wikipedia.org/wiki/Metformin>
22. Kilhovd B: Kommende nye kliniske retningslinjer for metforminbehandling ved svangerskapsdiabetes, mars 2011. (fått sv Kristian F. Hanssen)
23. Diamanti-Kandarakis E, Kouli RC, Bergiele TA et al: A survey of the polycystic syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The journal of clinical Endocrinology and metabolism* 84 No. 11; 1999 November: 4006-11
24. Taponen S, Ahonkallio S, Martikainen H et al: Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Human reproduction* 19 No. 5; 2004 May: 1083-88
25. Dunaif A, Segal RK, Futterweit W et al: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes* 38 No. 9; 1989 September: 1165-74
26. Vekt og helse. Rapport nr. 1/2000. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 2000.
27. Meyer EH, Tverdal A: Development of body weight in the Norwegian population. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 73 No. 1; 2005 July: 3-7
28. Kirpichnikov D, McFarlane IS, Sowers RJ: Metformin: an update. *Annals of internal medicine* 137 No. 1; 2002 July: 25-33
29. Hawthorne G: Metformin use and diabetic pregnancy – has its time come? *Diabetic medicine* 23 No. 3; 2006 March: 223-7
30. Gutzin JS, Kozar E, Magee AL, Feig SD, Koren G: The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *The Canadian journal of clinical pharmacology* 10 No. 4; 2003 Winter: 179-83
31. Gilbert C, Valois M, Koren G: Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 86 No. 3; 2006 September: 658-63
32. Coetzee JE, Jackson PW: Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 16 No. 4; 1979 April: 241-5
33. Coetzee JE, Jackson PW: Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics: a five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *South African medical journal* 58 No. 20; 1980 November 15: 795-802
34. Coetzee JE, Jackson PW: Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *South African medical journal* 65 No. 16; 1984 April 21: 635-7
35. Coetzee JE, Jackson PW: The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes research and clinical practice* 1 No 5; 1985-1986: 281-7

36. Ekpebegh OC, Coetzee JE, van der Merwe L, Levitt SN: A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabetic medicine* 24 No. 3; 2007 March: 253-8
37. Ahlberg N, Vangen S: Svangerskap og fødsel i et flerkulturelt Norge. *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 5; 2005; 125:586-8